N° 12

Dégénérescence Maligne
DES NÆVI

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

LE 20 JUILLET 1904

PAR

I. HITEFF

Né à Karlovo (Bulgarie)

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR D'UNIVERSITÉ

(MENTION MÉDECINE)

MONTPELLIER

IMPRIMERIE MESSIET ET JEANJEAN

1904

AVANT-PROPOS

Le sujet que nous avons entrepris de traiter est fort complexe. Il englobe en effet deux questions pathogéniques de premier ordre : l'origine du pigment mélanique et le mode de transformation du nævus pigmentaire en tumeur maligne. Ces deux points sont loin d'être élucidés. Pour le premier nous n'avons fait que citer les théories les plus acceptables. Quant au second, séduit par l'ingénieuse hypothèse de Darier reprise par le professeur Jaboulay, nous avons cru devoir le rattacher aux théories parasitaires et nous avons opté en faveur du mélanozoaire, opinion que la clinique semble avoir vérifiée en nous montrant l'action utile de la quinine dans les mélanoses malignes.

Cette question pathogénique est fort captivante ; et même nous devons avouer que nous ne soupçonnions pas en attaquant notre travail l'intérêt que nous devions trouver en le poursuivant. Aussi regrettons-nous profondément d'être limité par le temps et de ne pouvoir approfondir par de plus amples recherches et des expériences personnelles cette question de premier ordre, qui aurait pu animer notre sujet et en faire un travail d'actualité. Mais nous avons la ferme intention de continuer plus tard les recherches commencées en ce but par d'autres que nous. Qu'il nous soit permis aussi

de déplorer le silence qu'ont gardé envers nous MM. Unna (de Berlin) et Tailhefer (de Béziers) qui n'ont répondu à nos lettres que par un silence désobligeant.

Par contre nous devons tous nos remerciements et toute notre reconnaissance à M. le professeur Forgue qui a bien voulu nous inspirer notre sujet et nous diriger dans nos recherches. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude pour ses excellents conseils et l'honneur qu'il a bien voulu nous faire en acceptant la présidence de notre thèse.

A la pensée de quitter tant de choses qui nous ont attaché pendant des années au sol français, un regret bien profond, sincère, s'empare de nous : regret de quitter une source de connaissances inépuisables ; regret de nous éloigner du génie qui a donné au monde tant d'œuvres immortelles ; regret, enfin, intime, venant de la profondeur de notre cœur, de nous séparer de ceux qui nous ont donné leur amitié et leur affection. Nous ne pouvons pas admettre une séparation pour toujours, et nous conserverons fidèlement nos sentiments et nos souvenirs avec l'espoir de revoir le pays que nous considérons comme une seconde patrie.

DÉGÉNÉRESCENCE MALIGNE des NÆVI

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

C'est à Plenk que l'on est redevable de la première observation de dégénérescence maligne d'un nævus. Mais les premières données scientifiques sérieuses ont été fournies au commencement du siècle dernier par Wardrop, qui signala la transformation d'un nævus en fongus hématode.

Puis, sous le nom de mélanose généralisée, tumeur mélanotique, cancer mélanique, etc., Boyer, Breschet, Schilling,

Thompson, Billroth, Langenbeck apportèrent l'appoint de nombreux cas recueillis par eux.

Virchow, en Allemagne; Cornil, en France, se sont occupés de l'anatomie pathologique de ces tumeurs; ils en font des sarcomes, dans l'immense majorité des cas.

Charles Robin, au contraire, admet leur nature épithéliomateuse. Recklinghausen (1882) ne crut y voir qu'une origine endothéliale, les tumeurs se développant au niveau de l'endothélium des lymphatiques; Heurtaux partage l'opinion de Virchow; White et de Wyeth, Picot, Guibont, Renoul se rangent du côté de Charles Robin et admettent la théorie épithéliale.

Plus récemment Unna, et après lui Dorson, Filiaudeau, Debanco, et en dernier lieu Tailhefer, reprennent cette théorie épithéliale et la mettent au point. Avec Unna la question était entrée dans une nouvelle phase; pour lui, l'étude des nævi et des tumeurs qu'ils produisent a pour base la nature même des cellules intradermiques qu'ils contiennent.

Bauer et Respighi sont les seuls à se ranger à la théorie de Recklinghausen et à voir dans ces tumeurs des dégénérescences endothéliales. Pour eux, les éléments d'origine conjonctive prédominent, et les formes épithéliales ne sont que des raretés.

Kromayer qui, en 1882, avait énergiquement combattu la théorie d'Unna, a complètement abandonné ses assertions premières et a délaissé l'hypothèse sur la nature conjonctive pour se ranger au parti d'Unna.

Depuis, les auteurs tendent à embrasser la théorie épithéliomateuse. Gilchrist, Duhring, Fordyce, Darier avec sa théorie parasitaire, Waldeyer, en Allemagne, la soutiennent de l'appui de leur haute autorité, et actuellement, avec Unna et Darier, les anatomo-pathologistes ont accepté ce nom de

nævo-carcinome, tout en reconnaissant que l'on a très rarement affaire à du carcinome vrai, et que le plus souvent la tumeur semble représenter un stade intermédiaire au sarcome et au carcinome pur.

CHAPITRE II

ETIOLOGIE ET SYMPTOMATOLOGIE

Le nœvus pigmentaire est excessivement répandu : il est rare, en prenant au hasard un adulte, de ne pas trouver sur ses téguments la trace de ces tumeurs sous forme de grains de beauté, signes, envies, etc. . . Quant aux tumeurs malignes développées sur les nævi elles sont relativement rares, bien que la moitié environ des mélanoses ait pour origine une tache congénitale ou apparue dans le jeune âge.

Le sexe ne joue aucun rôle : tout au plus les femmes sembleraient-elles avoir une certaine disposition à la mélanose.

L'âge est d'ordinaire l'âge adulte : à partir de 30 ans pour l'homme, de 50 ans pour la femme. Toutefois Unna a étudié des nœvo-carcinomes développés chez des enfants de 2 ans et demi et 3 ans.

Le siège de prédilection est la face. Nous trouvons la joue atteinte 12 fois, la région temporale 2 fois, le front, le malaire, l'angle interne de l'œil 1 fois.

Au cou et à l'oreille, 3 cas.

Au dos et à la région lombo-sacrée : 1 cas chacun.

Viennent ensuite la région mammaire, la verge, le clitoris, les grandes lèvres.

Les causes occasionnantes sont mal élucidées. Toutefois il ressort de l'examen des observations que l'on a vu souvent la tumeur maligne ne se développer au niveau d'un nævus préexistant depuis fort longtemps qu'à la suite d'une irritation directe de ce nævus. C'est ainsi qu'une médication intempestive, vésicatoires, acupuncture, pointes de feu, excision insuffisante, pourra réveiller l'élément malin endormi dans un inoffensif grain de beauté.

Quelle que soit la cause déterminante, le nævo-carcinome se développe tout d'abord insidieusement. Il ne se manifeste au début que par une pigmentation plus intense de la zone atteinte. Puis, au bout d'un certain temps, le mal semble avoir organisé son ordre de progression, et l'on voit la tache bénigne d'autrefois s'accroître, s'étendre en surface et en profondeur, se surélever, bourgeonner en couvrant les régions avoisinantes de taches noires. D'autres fois l'affection ne reste pas localisée au siège primitif du nævus. On voit des taches de mélanose apparaître d'abord tout autour de la première, puis se disséminer dans toute la région atteinte. La joue tout entière, s'il s'agit d'une tumeur de la face, présente la coloration caractéristique, puis peu à peu le processus évolue vers l'ulcération, la couche superficielle disparaît peu à peu détruite par les éléments épithélioïdes, la plaie ulcéreuse sécrète un ichor sanieux, les ganglions se prennent dans les territoires anatomiques dépendants, l'état général s'aggrave ; l'épithélioma mélanique, ou le nævo-carcinome suivant les ca est constitué.

Au point de vue subjectif le nævo-carcinome est rarement douloureux. Les malades éprouvent la plupart du temps des sensations particulières, picotement, démangeaison, irritabilité spéciale du point atteint. En se grattant, ils irritent davantage la tumeur naissante qui réagit en s'étendant de plus en plus. Il est à noter que lorsque les causes d'irritation locale disparaissent, l'affection, sans régresser, demeure stationnaire ou ne progresse qu'avec la plus grande lenteur.

Quant au sarcome, sa marche est plus rapide ; les ganglions sont pris fort tardivement à la dernière phase de généralisation. La tumeur évolue beaucoup plus vite : parfois douloureuse, le plus souvent uniquement gênante, elle envahit les tissus voisins avec une rapidité étonnante ; c'est surtout le sarcome qui amène la mélanose généralisée. On conçoit au point de vue du pronostic que cette forme soit plus grave que les carcinomes à évolution lente.

CHAPITRE III

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Avant d'entreprendre l'étude anotomo-pathologique de la question, il est, croyons-nous, utile de rappeler brièvement la structure normale de la peau.

La peau est constituée par deux couches principales, l'épiderme et le derme ; quant à l'hypoderme, il peut en être considéré comme une dépendance sans toutefois en faire partie intégrante.

L'épiderme est un épithélium pavimenteux stratifié, divisible en deux parties essentielles, la couche cornée et les corps muqueux de Malpighi. Ce corps muqueux est constitué par une couche profonde de cellules cylindriques entre lesquelles sont logées les granulations pigmentaires composées de mélanine. Plus les assises de cellules se rapprochent de la surface extérieure, plus elles s'applatissent et abandonnent leur forme primitivement cylindrique.

Au-dessus de l'assise de Malpighi nous relevons le stratum granulosum dont les cellules renferment de l'éléidine, le

stratum lucidum d'Œhl où s'accomplit le kératinisation qui nous mène insensiblement à la zone la plus extérieure ou couche cornée.

Le derme est divisible en deux couches : le chorion où l'on trouve un feutrage de fibres conjonctives, élastiques et musculaires lisses, et le *corps papillaire* dont les papilles contiennent des vaisseaux, et les corpuscules de Pacini, de Meissner et de Krause, dépendances du système nerveux et servant à recueillir les impressions sensorielles. Nous y rencontrons encore des glandes sébacées, des glandes sudoripares et des follicules pileux.

Ceci dit, nous devons encore esquisser l'anatomie pathologique du nævus et essayer d'en dresser une classification, après quoi nous passerons à l'étude des processus dégénératifs.

Qu'est-ce que le nævus ? Une altération de la couleur et de la texture de la peau le plus souvent congénitale, mais difficilement attribuable à un groupe défini de tumeurs. On s'accorde à reconnaître que le nævus est dû à une hyperplasie d'origne embryonnaire ; mais cette origine suffit à elle seule à expliquer la diversité des éléments næviques et le nombre des formes histologiques et cliniques que l'on rencontre.

Nous pourrons admettre la classification de Rist :

I. — *Nævi pigmentaires purs.*

II. — *Nævi tubéreux non vasculaires.*

a) Nævi verruqueux mous.
b) Nævi molluscoïdes.
c) Nævi verriqueux durs.
d) Nævi adénomateux.

III. — *Nævi vasculaires.*
a) Hémangiomes.
b) Lymphangiomes.

Les nævi pigmentaires purs étant à peu près les seuls à subir la dégénérescence maligne, nous croyons utile d'insister sur leur histologie normale, puis de montrer ensuite les stades d'évolution.

Dans le nævus pigmentaire, la couche cornée de l'épiderme est normale ou légèrement épaissie ; il n'y a pas de lésions sérieusement appréciables. Par contre le corps muqueux de Malpighi présente des altérations cellulaires caractéristiques. Les cellules sont beaucoup plus volumineuses qu'à l'état normal ; cet accroissement de volume modifie leur forme ; elles ne sont plus cylindriques, mais arrondies, ovalaires ou polyédriques ; la même cause détruit leur orientation primitive, et au lieu des assises régulières que l'on trouve à l'état physiologique on ne rencontre plus que des cellules déformées et proliférées s'insinuant dans toutes les directions. Les couches les plus profondes sont infiltrées de pigment, granulations isolées ou agglomérées en blocs mélaniques.

Le derme est lui aussi imprégné de pigment mélanique disséminé dans les cellules ou autour d'elles. Les papilles sont fortement hypertrophiées surtout dans les nævi saillants. Les glandes sudoripares et les follicules pileux sont normaux.

Mais il est une altération d'importance capitale signalée par Renoul et Hugues, et décrite plus tard par Unna. Au centre de chaque papille on constate la présence de grosses masses épithéliales, formées de cellules groupées en blocs compacts, ou disposées en boyaux et en tubes ramifiés, plus rarement isolées.

Ces cellules sont arrondies, polyédriques ou fusiformes. Leur noyau, très gros, est entouré d'un protoplasma granuleux. Leur groupement se fait sans ordre donné, elles sont en désorientation manifeste ainsi que le prouve leur répartition différant d'une papille à l'autre. On a plutôt affaire à une infiltration de nature épithéliale qu'à une néoformation définie ; les traînées cellulaires s'insinuent partout et, abandonnant par endroit la papille dermique, tendent à l'envahissement du stroma conjonctif, qui de son côté envoie parfois des cloisons de tissu fasciculé.

Les capillaires sont dilatés et en connexion intime avec les granulations pigmentaires. Telle est l'histologie du nævus pigmentaire. Il nous reste à étudier la transformation maligne de cette tumeur.

Il est actuellement nettement établi que les tumeurs malignes peuvent se développer sur les nævi. Mais où les opinions divergent, c'est sur la nature des néoplasies secondaires. Sont-elles d'origine conjonctive ou épithéliale ? Ressortissent-elles au sarcome ou à l'épithélioma ? Deux camps sont en présence pour soutenir chaque doctrine, et chacun apporte son contingent d'observations et d'analyses, sans que la question soit encore élucidée.

Avec Virchow et Cornil tout un groupe d'histologistes admettent la nature sarcomateuse de ces tumeurs. Pour eux les cellules conjonctives seraient groupées le plus souvent en traînées provenant des cellules fixes du tissu connectif normal, revenues à la phase embryonnaire et proliférées.

Respighi, qui, en 1896, s'est fait le défenseur des idées de Virchow, Cornil, Recklinghausen, etc., considère les tumeurs développées sur les nævi comme d'origine embryonnaire conjonctive. Il insiste surtout sur la présence tantôt de cellules mononucléaires ou polynucléaires disposées en

cordons ou en îlots, tantôt de cellules allongées, disposées en faisceaux pénétrant profondément le tissu nævique. Pour lui ces deux variétés de cellules ont une origine commune et proviennent du tissu conjonctif, d'où la plus grande fréquence du sarcome que de l'épithélioma.

Par contre Robin, et avec lui White, Wyeth, Unna, Fillaudeau, Tailhefer, Darier, Waldeyer, etc., etc., se rangent à la théorie épithéliale. Pour eux la nature épithéliale ne fait aucun doute, le caractère épithélial des éléments cellulaires étant prouvé par la grosseur du nucléole, la disposition en masses compactes et l'analogie qu'elles présentent avec les cellules du corps muqueux de Malpighi.

Avec Unna apparaît une dénomination nouvelle. La transformation maligne s'effectue pour lui au niveau d'un élément absolument particulier au nævus, *la cellule nævique*. Mais de quelle nature est cette cellule nævique ? D'origine épithéliale répond le dermatologiste allemand qui publie à ce sujet toute une suite de travaux. Après avoir longuement étudié les nævi pigmentaires d'enfants nouveau-nés ou en bas âge, il constate que les cellules intradermiques des nævi, les fameux éléments caractéristiques, sont de véritables épithéliomas issus de l'épithélium de revêtement pendant la vie intra-utérine ou les premiers jours qui ont suivi la naissance. Le tissu conjonctif y joue bien un rôle ; mais ce rôle se borne à fournir une membrane de revêtement, véritable basale qui isole les îlots néoplasiques de l'épithélium tégumentaire.

De nos jonrs la théorie de Robin ne compte presque plus de détracteurs, tous les histologistes tendent à l'accepter. Et cela se conçoit : car outre la valeur des arguments fournis par le microcope, la clinique vient le plus souvent nous offrir les caractères typiques de l'évolution du processus épithéliomateux.

D'ailleurs nous devons reconnaître qu'il est bien des cas où le diagnostic n'est pas aisé même au laboratoire, et où l'objectif microscopique ne renseigne qu'incomplètement. Aussi croyons-nous utile de décrire un examen histologique pris au hasard parmi les observations que nous avons pu collationner.

Il s'agit d'une tumeur mélanique développée au niveau d'un ancien nævus pigmentaire siégeant sur le capuchon du clitoris et dont l'examen a été publié par M. Piollet dans la *Gazette des Hôpitaux*.

A l'examen histologique on constate que l'on est en présence d'un tissu caractérisé par un stroma conjonctif dans lequel sont englobés des amas cellulaires. Ces amas atteignent au centre de la tumeur des dimensions comparables à celles des amas cellulaires des épithéliomas malpighiens, bien que d'une façon générale leur forme soit plutôt celle de longs boyaux que d'amas arrondis; mais à la périphérie de la tumeur il y a une multitude de petits amas isolés et il est plus facile de suivre leur genèse. Or il est frappant de voir qu'au début il existe une lacune ronde avec des parois constituées par une membrane basale épaisse, rappelant un peu les vaisseaux dans certains nævi, et que dans cette lacune apparaît d'abord un petit amas de deux à trois cellules fusiformes, à gros noyau et non pigmentées ; puis la lacune se comble, et, tout en restant encerclée par la membrane basale, elle apparaît comme un amas épithélial carcinomateux. Enfin la membrane cède et les cellules se répandent dans le tissu cellulaire. C'est alors qu'elles s'imprègnent de pigment noir en assez grande quantité pour qu'on ne puisse plus voir leur noyau.

« Doit-on dire sarcome, épithélioma ou carcinome mélanique ? Sarcome par la forme des cellules prises indivi-

duellement, épithéliome ou carcinome par la disposition du stroma ; n'est-ce pas là ce que l'on rencontre aussi dans l'endothéliome et ne serait-il pas plus exact de dire : Tumeur melanique développée dans des vaisseaux sanguins aux dépens des cellules chromatophores ? »

Cette conclusion, empruntée au travail de Piollet, nous semble éloigner simplement la difficulté sans la trancher. En somme, que la tumeur soit d'origine sarcomateuse, cela est indubitable dans quelques cas ; mais aussi ces cas sont les plus rares, et le plus souvent, soit histologiquement, soit cliniquement, la transformation épithéliomateuse est assez nettement définie pour ne pas être mise en doute.

CHAPITRE IV

LE PIGMENT MÉLANIQUE

Le pigment mélanique qui existe normalement dans les cellules du corps muqueux de Malpighi est encore appelé *mélanine*. C'est une substance qui se présente sous l'aspect de grains fortement colorés, allant du jaune fauve au brun foncé, mais n'arrivant jamais au noir absolu : ces granulations sont arrondies ou multiangulaires ; elles ont aussi parfois la forme de bâtonnets polygonaux à arêtes très vives disposés en séries radiaires autour du noyau de la cellule qui les contient. Elles sont très petites ; leurs dimensions vont de 1 à 9 millièmes de millimètres, et certaines, les plus petites, présentent des mouvements browniens ; mais parfois aussi elles s'agglutinent pour former des blocs mélaniques irréguliers.

La mélanine est très résistante et très stable. Elle est insoluble dans l'eau, l'alcool, l'éther et les acides étendus ; par contre les solutions alcalines fortes la dissolvent pourvu qu'elles soient bouillantes. Elle résiste fort longtemps à

l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, la potasse. L'acide azotique la dissout à chaud.

Comme réactions colorantes elle tourne au jaune rougeâtre par les acides faibles, et vire au rouge par l'acide azotique chaud. Le chlore la décolore en solutions acides ou alcalines. Au point de vue chimique c'est une substance quartenaire renfermant : carbone 58,08, hydrogène 5,91, azote 13,76, oxygène 22,23, soit un total de 99,98 pour 100. Les 0 02 qui restent sont constitués par du fer en proportions variables et quelques traces de soufre.

La pigmentation débute dans les cellules par une coloration diffuse du protoplasma, qui prend une teinte brune ou grisâtre. Le contenu cellulaire devient granuleux, et les granulations forment un véritable anneau autour du noyau. Peu à peu le protoplasma tout entier est envahi, des amas de mélanine se constituent et bientôt le pigment dépasse les enveloppes de la cellule dégénérée, prête à se désagréger et à donner naissance à un détritus granuleux noirâtre.

En somme la répartition générale du pigment se fait de la façon suivante: envahissement du corps muqueux de Malpighi, des cellules papillaires, du chorion lui-même : les leucocytes se chargent eux aussi de mélanine et les vaisseaux sanguins sont entourés par un vrai manchon de granulations brunes.

CHAPÎTRE V

PATHOGÉNIE

Nous étudierons surtout la pathogénie du pigment mélanique; puis nous exposerons la théorie qui nous semble la plus séduisante pour expliquer la formation des tumeurs malignes mélaniques.

La pathogénie du pigment est loin d'être élucidée. Voici les principales théories émises :

1° *Le pigment est-il formé sur place par les cellules épithéliales?*

Averbeck admet la transformation en pigment d'une matière protéique incolore due elle-même à une altération épithéliale.

Metschnig veut que le pigment soit d'abord extra-cellulaire pour devenir ensuite inter-cellulaire.

Delepine croit que la mélanine est élaborée dans les couches profondes de l'épiderme par un processus analogue à celui qui préside à la formation de l'hémoglobine et qui aurait même de nombreux rapports avec ce dernier.

Pour Post, le pigment se forme dans les cellules épithéliales sous l'aspect de bâtonnets, principalement dans les cellules basilaires, qui une fois pigmentées ne seraient par conséquent qu'une transformation des éléments épithéliaux ordinaires.

D'après Kromayer, le pigment n'est qu'un produit de dégénérescence des prolongements protoplasmiques normaux ou pathologiques des cellules épithéliales.

2° *Le pigment serait produit par les capsules surrénales.*

Cette théorie soutenue par Brown-Séquard, Testelin, Duclos, est basée sur l'un des caractères cliniques de la maladie d'Addison, la pigmentation en îlots. Pour eux les capsules surrénales auraient un rôle chromoformateur et chromodistributeur de premier ordre.

3° *Le pigment viendrait de la matière colorante du sang ou de la graisse.*

La plupart du temps, en effet, normalement du moins, le pigment provient de la substance colorante des globules rouges. Mais il est des cas où le pigment pathologique ne contenant pas de fer ne peut procéder de l'hémoglobine. Quant à la graisse, elle semble avoir dans certains cas des rapports avec la mélanine, toutes deux répondant alors à la réaction par le bleu de quinoléine.

4° *Le pigment vient-il des chromatoblastes et chromatophores ?*

Ici les théories secondaires sont tellement nombreuses que nous avons cru ne devoir citer que la principale. Des cellules pigmentées venues du derme, les chromatophores s'insinueraient dans l'épiderme et lui apporteraient leur contingent de pigment. Ces cellules possèderaient des prolongements rayonnés et prendraient naissance autour des

capillaires sanguins. Plus la vascularisation est intense, plus grand est le nombre de cellules chromatophores.

Ballowitz a de plus démontré que les chromatophores sont en rapport avec les filets nerveux de la région par de véritables plaques nerveuses terminales.

5º *Le pigment vient-il du sang ?*

Le pigment se formerait par destruction des globules rouges dans certains organes tels que le foie, la rate, les capsules surrénales, et serait apporté à l'épiderme. Reste à savoir sous quelle forme il est apporté. Rokitansky admet l'influence modificatrice des cellules d'absorption ; Virchow croyait que l'hématine passait par diffusion dans les organes pour y prendre alors la forme de cristaux pigmentaires, transportés ensuite par les cellules migratrices. Enfin pour Maas l'hémoglobine pénétrerait à l'état liquide dans la cellule qui la transformerait ensuite en pigment.

Telles sont les cinq principales théories réunies pour expliquer la pathogénie du pigment mélanique. Quant à l'origine des tumeurs mélaniques, elle est encore plus obscure ; nous donnerons néanmoins ici l'hypothèse la plus séduisante et la plus vraisemblable.

En procédant par comparaison, nous voyons que, dans la fièvre paludéenne, l'hématozoaire de Laveran transporte à travers le courant sanguin des corpuscules pigmentés, mélaniques, qui arrivent à envahir tout l'organisme et à se localiser de préférence dans certains organes, la rate par exemple. Or dans le cas de cancers mélaniques ou de mélanose généralisée, le sang des malades présente de petits corpuscules, vraisembablement parasitaires, cytozoaires dont les caractères morphologiques échappent encore aux observateurs, mais dont l'existence ne peut être mise en

doute puisque le microscope les révèle d'une façon indiscutable (Jaboulay).

Ce parasite, que l'on peut baptiser le *mélanozoaire*, sommeille dans un de ces grains de beauté, nævi pigmentaires, indolents et bénins. A l'occasion d'une irritation quelconque, le parasite se réveille, entre en activité, prolifère transporte le pigment et se répand dans l'économie ou bien se localise à une région où il se développe avec une extrême malignité La tumeur maligne mélanique est en voie de se constituer.

Quant à l'origine de la cellule nævique, Vhitfield, qui a contrôlé très consciencieusement les recherches de ses prédécesseurs, lui assigne un point de départ épidermique pour celle qui se transforme en tumeur maligne ; les tumeurs bénignes ne représentent au contraire que des cellules évoluant très lentement dans le chorion. Il insiste sur ce fait qu'il n'a trouvé dans les cancers mélaniques que des cellules provenant de la couche génératrice de l'épiderme.

CHAPITRE VI

DIAGNOSTIC

Le processus de dégénéresence maligne d'un nævus ne présente pas de difficultés pour le diagnostic. Le nævus ordinaire, normal oserions-nous dire, demeure généralement stationnaire et ne subit aucune modification dans son aspect. L'augmentation d'étendue, observée dans quelques cas avec les progrès de l'âge, présente une lenteur qui n'a rien de commun avec le rapide envahissement des néoplasies malignes. Le nævus est indolore et n'est le siège d'aucune sensation particulière ; jamais induré, jamais ulcéré, il n'a aucune tendance à progresser.

Une tache, une excroissance pigmentaire devenant tout d'un coup le siège de démangeaisons ou de douleurs, et présentant des nodules, des végétations polymorphes, une pigmentation plus prononcée, des excoriations suintantes et hémorragiques, tel est le tableau rapidement esquissé de la transformation maligne. Le diagnostic est manifeste ; la lésion maligne s'installe.

Quant à distinguer la variété de tumeur, la chose est

plus délicate et souvent chirurgicalement impossible. Nous savons aussi à quelles discussions a donné lieu la question de l'origine anatomique de ces néoplasies. Quoi qu'il en soit on peut dire que les épitholiamas ont une tendance à l'ulcération hâtive et à l'engorgement ganglionnaire précoce, qu'ils produisent des ulcérations cratériformes ou des champignons charnus; les sarcomes sont limités, l'ulcération, ne se produit que lorsque leur volume a atteint des proportions considérables, les ganglions restent longtemps indemnes, cependant la généralisation de la mélanose peut survenir de très bonne heure.

L'examen du sang et des urines fournit quelquefois des données importantes. Dans le cas de la malade de M. Jaboulay (obs. V), le pigment mélanique a été décélé dans le plasma sanguin et dans les globules blancs. Le nombre des globules rouges était descendu à 3.500.000, légère anémie ; les globules blancs se trouvaient en nombre normal, les polynucléaires en proportion un peu forte.

On trouvé aussi quelques éosinophiles. Les urines laissées à l'air devenaient de plus en plus foncées et donnaient les réactions de la mélanine. Mais ce sont là plutôt des signes de généralisation et nous ne leur attachons pas une grande importance au point de vue thérapeuthique, tout au plus peuvent-ils faire renoncer à une intervention chirurgicale.

CHAPITRE VII

TRAITEMENT

Tout d'abord il est un point qui ressort clairement de ce que nous avons dit aux chapitres de l'étiologie et de la pathogénie ; c'est que le nævus pigmentaire banal doit être respecté le plus possible. Nous avons vu en effet que souvent le cancer mélanique reconnaissait pour cause initiale une irritation de la tache pigmentaire bénigne due à une médication intempestive. Le premier devoir, ici comme dans beaucoup d'autres cas, sera de s'abstenir : *primum, non noeere.*

Mais lorsque la mélanose maligne est franchement instituée, tout autre devient la conduite du médecin traitant. Il s'agit d'enrayer le mal.

Suivant le degré d'extension de l'affection, le traitement sera palliatif ou curatif.

Si la maladie est très avancée, on aura recours au traitement palliatif. Ce traitement est multiple. On a conseillé, pour les formes ulcérées, les badigeonnages avec des solutions de bleu de méthylène ou de pyoctanine violette. On a

aussi préconisé les attouchements avec le liquide arsenical de Czerni-Truneseck. Enfin la photothérapie et la radiothérapie ont été employées depuis quelques années avec un certain succès. Il n'est pas jusqu'aux pulvérisations légères d'air liquide qui n'aient été essayées, d'ailleurs sans grands résultats. Enfin nous devons mentionner le dernier découvert des corps chimiques, le radium, dont l'apparition ouvre des horizons nouveaux au traitement des affections cutanées.

Comme moyens internes, les remèdes administrés aux malades sont légion. La quinine, par son action parasitaire, nous semble mériter de retenir l'attention. Le professeur Jaboulay (de Lyon) a vu sous son influence les mélanoses sinon rétrocéder, du moins demeurer stationnaires.

Quant au traitement curatif, il se résume dans l'excision large des tissus atteints complétée par l'ablation des ganglions infectés.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

1° Les nævi pigmentaires, tumeurs bénignes très communes, ont une structure rappelant celle des cancers.

2° Dans les rares cas où ils dégénèrent, ne pouvant incriminer une influence mécanique ou héréditaire, nous croyons devoir nous ranger à la théorie parasitaire.

3° Cette théorie admet l'existence d'une coccidie particulière, encore peu connue.

4° Ce mélanozoaire agit en modifiant l'activité cellulaire du nævus pigmentaire, ce point étant prédisposé par sa pigmentation préexistante, sa structure déjà analogue à celle des tumeurs malignes.

5° Les épithéliomas sont plus communs que les sarcomes. Toutefois il n'y a pas toujours une délimitation très nette entre ces deux ordres de tumeurs.

6° Leur caractère de malignité est indiscutable, le pronostic doit donc être particulièrement réservé.

7° Leur traitement pourra être palliatif ou curatif. Le traitement palliatif s'appliquera aux tumeurs trop avancées pour être opérées. Le traitement curatif sera l'extirpation.

OBSERVATIONS

Observation I

(Recueillie dans le service de M. le professeur Forgue.
Observation dictée par lui-même)

Mélano-épithéliome ayant eu comme point de départ un nævus pigmentaire

Le nommé E. Sauveur, âgé de 47 ans, est entré à l'hôpital au mois de mai 1904.

Antécédents héréditaires. — Grand'mère aurait eu une tumeur nævique dans la bouche (?).

Antécédents personnels. — Nuls.

Début de la maladie. — Il y a 8 ans, quand le malade s'est aperçu de la présence d'une petite lentille noire dans le sillon balano-préputial, un peu à gauche de la ligne médiane. Au bout de 2 ans cette lentille aurait pris de l'extension petit à petit.

C'est depuis l'an dernier, surtout, que le mal s'est étendu, a pris la forme d'une verrue plate.

Lésions actuelles. — Le prépuce, depuis le côté gauche du frein, jusqu'à un travers de doigt à peu près de l'insertion du frein, présente :

1° Une sorte d'anneau pigmentaire ayant dans sa plus grande largeur 1 centim. environ, ce qui correspond à peu près à la ligne médiane, se prolongeant sous l'aspect d'une bande de 5 à 6 millim. de large jusque sur le côté gauche du frein et allant en s'effilant vers le côté droit où le bord libre du prépuce présente encore une portion saine de plus d'un centimètre. Le mal tend à gagner circonférenciellement de la gauche vers la droite. Cette bande annulaire pigmentée se présente sous deux aspects : le bord libre du prépuce est fortement pigmenté, absolument noirâtre ; cette raie mélanique de largeur inégale se prolonge d'une part vers la face cutanée du fourreau de la verge sous l'aspect d une nappe pigmentaire plus claire, brunâtre, d'autre part à la face muqueuse du prépuce sous la forme de traînées pigmentaires irrégulières. Il est à noter que cette face muqueuse est humide, couverte d'une sécrétion un peu ichoreuse, et qu'en un point situé à gauche de la ligne médiane on observe une ulcération bourgeonneant qui se prolonge jusque dans l'encoignure balano-prépuciale. Enfin, il est à considérer que le fourreau de la verge est semé de petites taches pigmentaires irrégulières: les unes, sous la forme de macules lenticulaires brun-noirâtre; les autres sous la forme de petites taches brun-jaunâtre, couleur café au lait concentré. La face dorsale du gland elle-même est le siège d'une pigmentation remarquable : on voit sur un fond rouge-brun se détacher une série de taches brun-noirâtre dont les plus étendues occupent la région gauche du frein, la lèvre gauche du méat, et qui forme tout un pointillé irrégulier surtout marqué sur la ligne médiane

2° Une infiltration dure du prépuce, infitration presque annulaire remarquable par sa dureté, et qui se prolonge dans tout le prépuce jusque vers le foureau de la verge sur une largeur de plus de 2 centim. sur la ligne médiane, de 1 centim. sur le côté droit.

Les deux régions inguinales sont occupées par des ganglions volumineux, durs, de la grosseur d'une petite noix, et il est facile de reconnaître, en déprimant fortement la paroi, que ces ganglions se continuent avec une chaîne remontant haut surtout à droite.

On trouve un petit ganglion de Troisier au-dessus de la clavicule gauche.

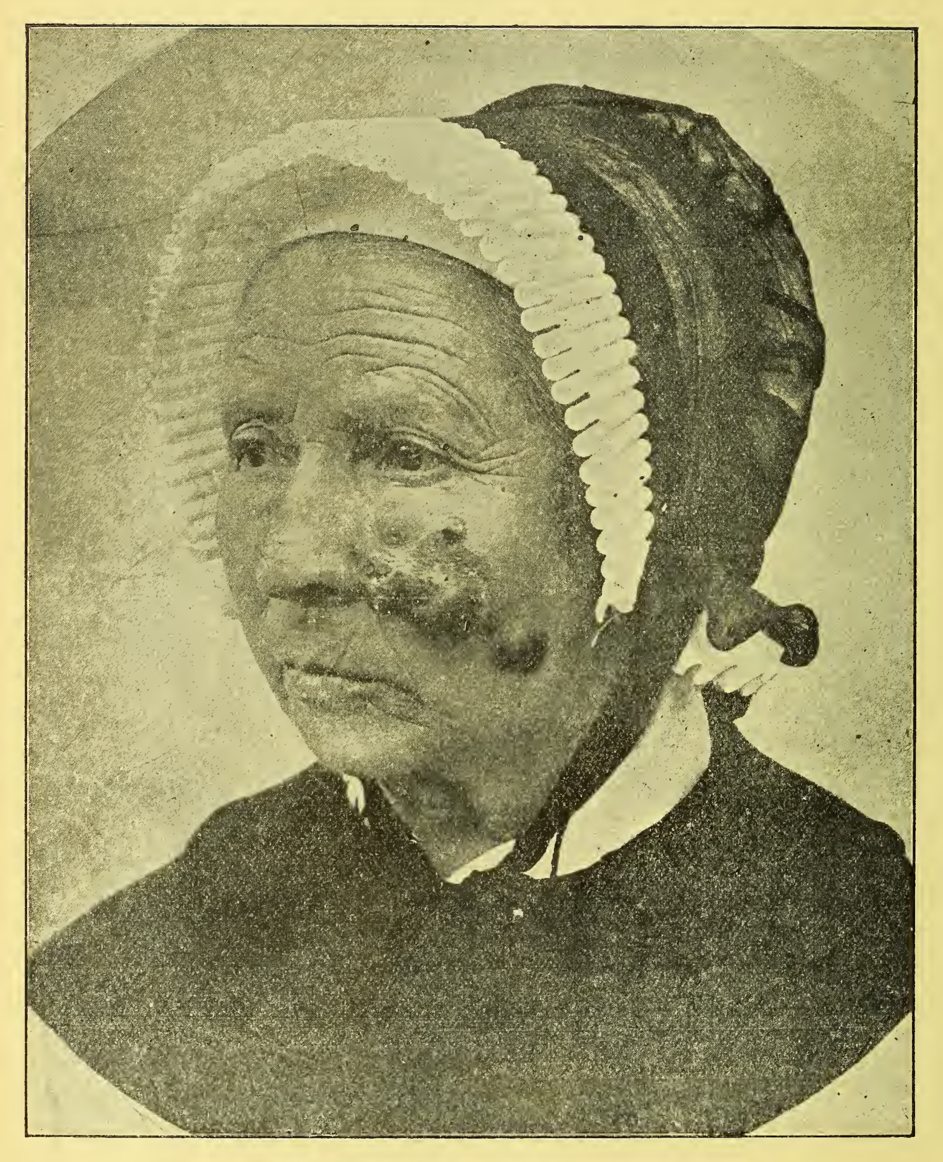
On remarque une circulation veineuse collatérale qui se dessine à gauche sur le trajet d'une veine coupant obliquement la face antérieure de la cuisse, et, à droite, sur le trajet des veines épigastriques superficielles.

3° La peau présente de nombreuses taches pigmentaires, les unes café au lait clair, les autres brun-noirâtre, disséminées surtout sur les avant-bras et sur la poitrine. Au dos, on trouve trois petits molluscum pendulum.

A l'auscultation. — Diminution des vibrations thoraciques à gauche, notablement à la base.

L'examen du sang, fait par M. Lagriffoul, a révélé : 4.200.000 gl. rouges, 4.400 gl. blancs, 66 0/0 polynucléaires, 19 0/0 lymphocytes, 15 0/0 mononucléaires et 1 0/0 éosinophiles.

Le malade n'ayant pas été opéré, l'examen histologique n'a pu être fait.



Sarcome mélanique (Obs. II)

Observation II

(Recueillie dans le service de M. le professeur Forgue, due à l'obligeance de M. Oriol, externe.)

Sœur C..., 59 ans, entre à l'hôpital Suburbain, le 17 mai 1904, salle Dubrueil, nº 33. Opérée le 29 mai 1904.

Antécédents héréditaires et personnels. — Rien à signaler.

Début de la maladie. — Le malade se souvient avoir eu de tout temps sur la joue gauche une tache pigmentaire de petites dimensions et située 2 ou 3 centimètres au-dessous de l'œil.

Il y a onze ans environ, cette tache, qui était jusqu'alors stationnaire, devint légèrement plus foncée et s'indura au point de former ce que la malade appelle une boule roulante sous le doigt. Mais c'est surtout depuis 5 ou 6 ans que la pigmentation et la tuméfaction ont fait des progrès au point de présenter un aspect assez intéressant.

Etat actuel. — La joue gauche de la malade présente un vaste îlot noirâtre excessivement foncé, semblable à de la mine de plomb et formant un relief sur la peau saine environnante.

La surface, loin d'être homogène, offre quelques petites élevures affectant par place la forme de végétations verruqueuses, mais ne présentant pas la moindre trace d'ulcération ou de fissure. Le contour est irrégulier.

Pour la facilité de la description, on peut la diviser en trois zones, sans oublier toutefois que cette distinction est

artificielle et ne correspond pas à des limites bien nettes. Le palper nous montrera d'ailleurs qu'il s'agit bien d'une tumeur unique et non de 3 noyaux confluents. La zone principale autour de laquelle viennent se grouper les deux autres a le diamètre d'une pièce de 5 fr., commençant à 2 ou 5 centimètres au-dessous de l'œil gauche. Elle descend obliquement vers la branche montante du maxillaire inférieur. Deux zones secondaires : l'une, la plus petite, est située immédiatement au-dessous de la paupière inférieure gauche, tandis que l'autre, grande comme une pièce de 50 centimes, occupe le niveau de l'angle du maxillaire inférieur.

A la palpation nous trouvons une tumeur immobile par rapport au plan musculaire sous-jacent qu'elle semble pénétrer profondément, ainsi qu'on peut s'en rendre compte en prenant la joue entre deux doigts introduits dans la bouche et deux autres doigts extérieurs.

On remarque que les trois taches pigmentaires ne représentent pas trois nodules isolés. En effet on a un noyau de la grosseur d'un œuf, de consistance assez ferme sauf au niveau des petites élevures qui sont un peu plus dépressibles. La direction est également oblique et part du sillon nasogénien pour aboutir à l'angle du maxillaire inférieur et une partie de sa branche montante. Limitée en haut par l'arcade zygomatique, elle semble occuper toute la partie correspondante à la boule graisseuse de Bichat et à la région de la parotide.

Opération. — Ablation complète de la tumeur et de ses prolongements. On arrive jusqu'au plan osseux après avoir vidé toute la région correspondant à la boule graisseuse de Bichat.

La vaste perte de substance est réparée au cours même de l'opération. Pour y parvenir on a taillé un lambeau cutané de dimensions convenables sur la région latérale du cou, lambeau que l'on a greffé par torsion sur le pédicule entre les deux lèvres de la plaie.

A l'examen macroscopique de la pièce (fait par M. le professeur Bosc,) il existe une plaque irrégulière noirâtre, légèrement surélevée et présentant en plusieurs points des élevures, l'une comme un pois légèrement ombiliqué au centre, l'autre d'un diamètre d'une pièce de deux francs, à bords arrondis très surélevés et à la surface mamelonnée avec des dépressions irrégulières, de sorte qu'avec sa couleur noire et ses méplats elle ressemble à une petite truffe.

Autour de la masse principale existent 2 ou 3 autres taches légèrement saillantes, noir-bleuâtre, faisant corps avec la peau.

A la coupe, la partie la plus volumineuse forme une tumeur du volume d'une grosse noix, s'enfonçant très profondément et constituée par des masses d'un noir intense traversées par des filaments conjonctifs et séparées à la périférie en lobules de taille variable ; certaines ne dépassent pas le volume d'une tête d'épingle. A mesure que ces nodules augmentent de volume, ils se rapprochent et finissent par se rejoindre. Les petites masses superficielles isolées sont formées, à la coupe, par un placard de 4 à 5 millimètres d'épaisseur, d'un noir d'encre de Chine et à bords arrondis.

A l'examen histologique, il s'agit d'un *sarcome mélanique* typique. Il se propage sur les espaces du tissu conjonctif. Les cellules volumineuses, chargées de gros grains de pigment mélanique, prolifèrent, s'hypertrophient, s'orientent autour d'un ou plusieurs capillaires constituant un petit

nodule qui s'agrandit par adjonction et accroissement des nodules voisins identiques. Au niveau des masses étendues tout le tissu conjonctif est infiltré d'énormes cellules chargées de pigment, tassées les unes contre les autres, ne laissant percevoir des vaisseaux que leur lumière et une mince bande conjonctive.

Ces amas volumineux peuvent dégénérer et sont formés de granulations irrégulières et de débris de tissu nécrosé.

Observation III

Sarcome fuso-cellulaire de la peau du dos (*Bull. Soc. An.* Nantes 1801.)

Homme de 30 à 40. Portait un signe au dos.

Il y a deux mois, début de la tumeur.

Elle a poussé rapidement sans occasionner aucune douleur elle avait tout à fait l'aspect d'un anthrax, mais une couleur un peu violacée.

Ablation par M. le docteur Poisson.

Mort de mélanose généralisée.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un sarcome fuso-cellulaire à grandes cellules avec quelques points myxomateux.

Le foyer de génération des cellules embryonnaires existe surtout autour des vaisseaux. Les cellules fusiformes, très allongées, de petit volume d'abord, grossissent peu à peu et arrivent à contenir un gros noyau, lequel est lui-même bourré de nucléoles.

Lorsque les cellules ont acquis un certain volume, elles ne tardent pas à présenter dans leur protoplasma un certain

nombre de gouttelettes graisseuses. Quelques vaisseaux volumineux ont encore une paroi assez épaisse : mais, la plupart du temps, cette paroi est totalement infiltrée de cellules embryonnaires.

La trame, assez peu abondante, est constituée par les faisceaux connectifs préexistants ; par place, elle devient muqueuse ; sur une préparation, nous avons rencontré un point où toute sa trame est en dégénérescence muqueuse (aspect mycéloïde) ; on y reconnaît, étendues le long des travées dégénérées, les grandes cellules du sarcome. En résumé, notre tumeur est un sarcome fuso-cellulaire à grandes cellules, développé sur un nævus. Cette tumeur a été examinée plus tard, à l'occasion de sa récidive (ablation par M. Heurtaux).

Nous y vîmes des points mélaniques dont la présence nous avait échappé et n'est pas indiquée dans la description de la tumeur. Le malade mourut de cachexie cancéreuse, et l'on trouva de la mélanose presque partout et notamment dans la peau, dans le cerveau, dans les poumons et dans le foie. Lorsqu'on examine les petits tubercules noirâtres, assez durs, dont la peau est parsemée, on voit que ces petits tubercules sont formés d'une coque d'apparence fibroïde dans laquelle la matière mélanique est contenue. Cette matière présente la plus grande analogie de coloration avec un caillot cruorique.

En examinant des coupes de ces masses brunes, on voit qu'elle sont effectivement constituées par un amas de globules sanguins plus ou moins bien conservés selon les points de la préparation. Au milieu de ce caillot, on rencontre des amas de cellules de néoplasme qui se présentent sous forme d'éléments polyédriques munis d'un ou plusieurs noyaux.

Ces cellules paraissent assez indépendantes les unes des autres et pourraient aussi bien être prises pour des cellules de carcinome que pour des cellules de sarcome. L'épanchement sanguin est entouré par une coque fibreuse qui paraît être une paroi vasculaire. Quelle que soit son origine, cette coque est formée par une trame fibreuse infiltrée de cellules du néoplasme. Sur plusieurs coupes, nous rencontrons, appliqué sur cette membrane qui entoure le caillot, un troncule nerveux, coupé en travers, qui présente seulement quelques phénomènes d'irritation. En dissociant avec des aiguilles un des points colorés, recueillis sur le cerveau, nous constatons la présence d'un grand nombre de cellules polyédriques analogues à celles qui sont enfermées au milieu du caillot ou disséminées dans l'épaisseur de la coque fibreuse qui l'entoure : cependant, elles sont plus arrondies. Elles ont un ou plusieurs noyaux vésiculeux ; leurs dimensions sont très variables. Nous avons recherché les préparations faites sur la tumeur primitive. Les cellules de cette tumeur primitive n'ont pas le même caractère que celles des productions secondaires que nous venons de décrire ; en effet, dans la maladie à son début, le tissu pathologique répondait au type sarcome fuso-cellulaire à grandes cellules. Ce qu'on remarque de plus frappant, c'est l'altération de la paroi des petits vaisseaux qui, non seulement est très épaissie, mais encore est complètement infiltrée de cellules sarcomateuses. Dans quelques points nous voyons des grains mélaniques qui semblent occuper de préférence le voisinage de vaisseaux dilatés et gorgés de sang.

On a vu, par la description qui précède, que les grosses taches mélaniques, observées pendant la vie du malade, étaient formées par des caillots sanguins contenant seulement dans leur intérieur quelques cellules de néoplasme et

entourées d'une couche de ces mêmes cellules qui sont complètement dépourvues de pigment. Si l'on cherche à expliquer ces phénomènes, on pourra admettre que ces épanchements sanguins sont dus à l'altération sarcomateuse des parois vasculaires. et que, vu la rapidité avec laquelle se sont faits ces épanchements, les cellules n'ont pas eu le temps d'absorber la matière colorante du sang et de la transformer en pigment.

Observation IV

Sarcome fuso-cellulaire mélanique (Thèse, Bossi, 1903)

Tumeur de la joue, développée chez une femme de 51 ans.

A la suite d'un léger traumatisme, la tache se met à grossir ; en 5 ou 6 semaines, elle atteint le volume d'un œuf.

Première opération en 1896.

Récidive 8 mois après. Gros comme une noisette.

Deuxième opération, 1897.

Depuis quelques mois, la tumeur récidive. On constate de plus la présence d'un ganglion sous-maxillaire du même côté.

Examen histologique. — Les préparations de la tumeur montrent au milieu d'un tissu conjonctif abondant des masses cellulaires d'apparence arrondie. Ces amas cellulaires semblent formés de trois zones : une centrale où le tissu manifestement nécrobiosé est mal coloré. Tout autour de cette zone, existent des traînées abondantes de pigment noir.

Ce pigment est, soit intra-cellulaire, ce qui est le fait le plus habituel, soit extra-cellulaire et se présente alors sous forme d'amas irréguliers. Plus en dehors de cette zone pigmentaire, on rencontre une bande assez large de cellules bien colorées. Ces cellules sont volumineuses, presque toutes fusiformes avec un gros noyau et un mince protoplasma. Entre ces grosses cellules, on remarque une infinité de petites cellules rondes disposées soit en amas, soit sans ordre : ces cellules embryonnaires indiquent un certain degré d'irritation. Tout autour de ce noyau, on retrouve du tissu fibreux, des faisceaux musculaires, des vaisseaux dilatés. Si l'on s'en rapporte aux caractères des cellules du néoplasme, la tumeur paraît être un *sarcome fuso-cellulaire.*

Observation V

(Leçon clinique de M. le professeur Jaboulay, *Semaine méd.*, 1902)

Cancer mélanique de la face. — Sans antécédents héréditaires ou personnels. Cette femme, aujourd'hui âgée de 45 ans, s'est toujours connue une petite tache, de celle que l'on appelle couramment grains de beauté, située au milieu de la tempe droite ; elle était aplatie, rousse, à peine du volume d'une tête d'épingle. Il en existait et il en existe encore deux autres très semblables à la première au niveau de l'avant-bras.

Il y a 3 ans environ, sur cette petite tache sont apparus 3 ou 4 points noirs, d'un noir beaucoup plus foncé que le grain lui-même, puis quelques macules noirs se sont montrées en dehors de la tache primitive ; en peu de temps

il y en eut une trentaine, disposées dans l'espace de l'étendue d'une pièce de 5 francs. Ces petites plaques noires étaient légèrement surélevées, brillantes ; elles donnaient à la malade une sensation de piqûre, et, quand elle les perçait avec une aiguille, laissaient écouler un peu de sang rouge parfaitement normal d'aspect.

C'est à ce moment que la malade commença une série de traitements variés dont le moindre inconvénient fut d'être inutiles quand ils n'étaient pas nuisibles. La maladie continuait cependant son évolution inexorable, les taches noires s'étendaient et se multipliaient, envahissant de plus en plus la joue en suivant une marche dcscendante, atteignant bientôt le milieu de la région jugale.

Six mois après le début, un médecin consulté pratiqua le curettage et le raclage de toute l'étendue des lésions cutanées. En très peu de jours, les taches noires reparurent soit sur la surface curettée, soit tout autour ; il en poussait 10 à 20 par jour et l'étendue du mal augmenta très rapidement. Insuffisamment instruit par ce retour offensif, le médecin curetta de nouveau ; les taches renaissaient pour ainsi dire sous son cautère.

Quclques mois après, les points noirs avaient envahi toute la joue, jusqu'au bord inférieur du maxillaire ; le même médecin consulté de nouveau pratiqua alors, sous anesthésie, une ablation de toute l'étendue de la peau atteinte ; puis, trois jours plus tard, deux vésicatoires furent appliqués coup sur coup au niveau de la joue. Il n'en résulta qu'une douleur très vive pour la malade, et, au bout de quelques jours, les taches réapparurent aussi nombreuses qu'auparavant.

Loin de se soigner. cette femme cessa tout traitement ; la maladie sembla demeurer stationnaire ; parfois il parais-

sait y avoir un peu de gonflement ; les moindres frottements produisaient des écorchures qui laissaient écouler du sang pur.

L'année dernière, pendant l'automne 1901, des modifications se produisirent ; certaines taches devinrent confluente pour former des plaques plus étendues ; en même temps elles se gonflaient, faisaient saillie comme de véritables tumeurs ; il commençait à s'en écouler un peu de liquide sanieux.

Pendant tout ce temps l'état général est resté, somme toute, satisfaisant ; la malade a cependant maigri, mais comme elle avait été très forte (95 kilogr.), elle paraît encore avoir un embonpoint suffisant ; elle pèse aujourd'hui 77 kilogr.

Il n'est pas survenu de taches en d'autres points du corps; les viscères ne paraissent pas malades.

A l'examen de cette tumeur vous pouvez constater tout d'abord même à distance, cette large plaque noire presque ininterrompue qui s'étend depuis la racine des cheveux et la région supérieure de la tempe jusqu'au bord inférieur du maxillaire ; depuis le tragus jusqu'au pli naso-génien. Trois zones peuvent y être distinguées : en haut nous voyons de gros bourgeons, chacun du volume d'une châtaigne environ, de teinte noir-violacé, un peu ulcérée à leur surface, donnant un écoulement sanieux d'odeur fade; le bourgeon postérieur, un peu plus gros, a envahi le pavillon de l'oreille. Au-dessous de ces bourgeons (qui paraissent répondre à la portion la plus ancienne de la tumeur) s'étend une zone très large représentant l'ensemble de la plaque noire; vue de près on y reconnait une grande quantité d'éléments, les uns confluents, les autres distincts ; ces éléments sont des taches noires surélevées,

comme des verrues; quelques-unes sont encore séparées des autres par de la peau saine. Enfin à la périphérie et surtout en bas, vers la région sus-hyoïdienne latérale, il n'y a plus de plaques surélevées, mais une coloration profonde de la peau, à bords festonnés, comme en donnerait un tatouage irrégulier de couleur noir-bleuâtre.

Vous remarquerez que toutes ces lésions sont restées superficielles; les muscles commandés par le nerf facial fonctionnent tous très bien: donc le nerf, si peu profond pourtant, n'est pas envahi.

(La malade n'a pas été opérée, elle a été traitée par la quinine à l'intérieur.)

Observation VI

Carcinome réticulé mélanique (*Bull. de la Soc. anathomo-path.*, Nantes, 1886.)

Femme de 45 ans portait sur la joue un nævus poilu très développé. Une ulcération survint sur ce nævus: M. le docteur Lacambre la jugeant suspecte, la cautérise et la guérit vers le mois de novembre 1885.

L'ulcération ne se reproduit pas, mais il survint un ganglion près de l'angle de la mâchoire. Il fut enlevé par M. le docteur Malherbe.

La plaie guérit par première intention; mais, une quinzaine de jours plus tard, la malade fut prise d'accidents cérébraux, de coma, et mourut.

Le ganglion enlevé est noirâtre: examiné au microscope, il paraît constitué par un très remarquable tissu carcino-

mateux. Les cellules, de moyenne grandeur, sont contenues dans une trame alvéolaire délicate, mais très nette. Çà et là, le tissu ganglionnaire, avec les petites cellules et sa trame réticulée, est assez bien conservé. Certains points de la tumeur sont fortement pigmentés, d'autres en dégénérescence graisseuse, d'autres sont nécrobiosés.

Observation VII

Carcinome mélanique développé au dépens d'un nævus pigmentaire (*Bull. Soc. anatomo-path.* Nantes 1886.)

Homme de 33 ans. Portait sur la joue, depuis sa naissance, une tache pigmentaire, surmontée d'une petite verrue noire.

Une bonne femme détruisit la verrue, il y a un an.

Six à sept mois après cette opération, il se développa des ganglions dans la région sous-maxillaire.

Ablation, par M. Heurtaux, de ces ganglions, dont l'un est très noir.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un carcinome mélanique modérément pigmenté. Les cellules sont très volumineuses.

Observation VIII

(Carcinome mélanique de la joue (*B. S. A.* Nantes, 1883) Pièce n° 37.)

Femme 34 ans. Portait une petite tumeur pédiculée à la région malaire. Son pédicule fut lié avec un fil et le point d'implantation cautérisé.

Récidive sur place et dans les ganglions parotidiens et sus-claviculaires. Ablation des trois tumeurs par M. le docteur Heurtaux.

La tumeur sus-claviculaire était traversée par la veine jugulaire externe dont une portion dut être reséquée entre deux ligatures.

A la coupe on voit que la tumeur présente un aspect homogène, sauf qu'on y remarque un certain nombre de points mélaniques; l'examen histologique de la tumeur montre qu'on est en présence d'un épithélioma. En effet les cellules sont franchement épithéliales et forment des masses arrondies ou allongées limitées par des cloisons vasculaires ou connectives très minces, sauf dans le point où la tumeur est encore peu avancée dans son évolution.

Dans ce dernier point la tumeur répond à peu près à l'épithélioma lobulé. Ailleurs elle se rapproche du carcinome et le pinceau y révèle une trame alvéolaire. Les tumeurs dont se néoplasme se rapprochait le plus par son aspect sont certains cancers de la mamelle et de l'utérus. Les cellules assez volumineuses sont munies d'un noyau régulier ovoïde contenant un ou plusieurs nucléoles. Celles qui se trouvent les plus voisines des travées de la trame semblent implantées sur ces travées à la manière d'un épithélium à cellules cylindriques. Nulle part elles ne présentent la moindre tendance épidermique. Nous avons signalé la pigmentation de certaines parties de la tumeur, pigmentation fort rare dans les épithéliomas non alvéolaires. Les cellules pigmentées occupent principalement la trame ; elles deviennent plus abondantes et noircissent totalement la préparation. Il y a quelques points où ces cellules pigmentées qui sont de formes très variables se trouvent disposées entre les cellules éphithéliales de la tumeur, mais il semble

qu'elles aient occupée primitivement les cloisons connectives et se soient seulement laissées englober par l'accroissement des masses épithéliales.

Observation IX

Carcinome mélanique de la peau du cou (*B. S. A.* Nantes 1883, Pièce n° 85)

Femme de 47 ans. Portait une verrue congénitale au cou. Elle la lie avec un fil et la voit disparaître.

A sa place, depuis deux à trois ans, est survenue une tumeur qu'a enlevée M. le docteur Heurtaux.

On constate pendant l'opération une adhérence notable de la tumeur aux parties sous-jacentes.

A la coupe, un tissu friable grisâtre mélanique par places et présentant nombre de points ramollis.

L'examen microscopique montre qu'il s'agit d'un de ces carcinomes de la peau qui viennent assez souvent sur les verrues congénitales et sur les nævi. Les masses cellulaires franchement épithéliales sont ovales ou arrondies sur les coupes ; quelques-unes sont allongées en boyaux. Les cellules sont volumineuses, assez régulières, munies d'un gros noyau et d'un gros nucléole. Dans les points mélaniques, elles sont infiltrées de matière un peu rude, brune et remplie de granulations mélaniques qui donnent à certaines parties du néoplasme la couleur d'une truffe.

La trame de ce carcinome est extrêmement délicate ; elle forme de très grands alvéoles dans lesquels les cellules se sont arrangées avec assez d'ordre. Dans ces alvéoles courent

de larges vaisseaux à parois très minces, de sorte que, par places, la trame semble uniquement constituée par des fentes vasculaires. Il est possible que cette minceur des parois vasculaires soit en rapport avec la mélanose.

Observation X

Carcinome mélanique (*B. S. anat.-path,* 1887)

Femme de 60 ans. Portait depuis de longues années une tache noire, de forme irrégulière, sur laquelle la peau avait l'apparence d'une peau de nègre.

Il survint sur cette tache une petite production légèrement saillante qui fut enlevée par M. le docteur Heurtaux.

L'examen médical de la pièce montre qu'il s'agit d'un carcinome. On voit effectivement de grandes cellules épithéliales formant, par leur accolement, des masses contenues dans une trame alvéolaire très peu abondante. La tumeur paraît, au moins d'un côté, bien limitée. Cependant, assez loin de la masse morbide principale, on trouve sous l'épiderme des amas de cellules qui paraissent dépendre du néoplasme.

La substance mélanique est contenue dans les travées, probablement préexistantes, qui séparent les uns des autres les tissus carcinomateux. Dans le derme du voisinage, on voit aussi par places de nombreuses cellules pigmentaires. L'épiderme, au contraire, ne paraît pas contenir de pigment dans sa couche malpighienne, ou du moins pas plus qu'à l'état normal.

Observation XI

Carcinome mélanique de la peau du cou (*Bull. de la Soc. anat.* Nantes, 1887)

Femme de 43 ans.

Avait une tache noire sur la peau du cou.

Depuis six mois cette tache a été le point de départ de végétations noires donnant des hémorragies abondantes.

Le diagnostic porté fut celui de sarcome mélanique.

La tumeur examinée à l'œil nu forme uu gros fongus, assez régulièrement arrondi, du volume et de la forme d'une noix. Son tissu est d'un gris noirâtre à l'intérieur, mais beaucoup moins foncé à l'extérieur. Cet examen à l'œil nu montre qu'on est en présence soit d'un sarcome, soit d'un carcinome mélanique de la peau. Nous penchons vers ce dernier genre que nous avons souvent rencontré dans les tumeurs développées sur des nævi.

L'examen microscopique fait sur un certain nombre de coupes montre un beau type de carcinome mélanique à grande cellules polyédriques formant des amas contenus dans une trame alvéolaire très délicate. La pigmentation, qui n'est pas extrêmement intense, occupe les cellules plutôt à l'état d'infiltration, qui donne au protoplasma cellulaire une couleur sépia, qu'à l'état de granulations pigmentaires. Ces carcinomes mélaniques, développés sur des nævi, ne sont pas rares, mais ils paraissent peu connu Leur malignité est extrême.

Observation XII

Epithéliome mélanique (Thèse Boissi, 1903).

Homme de 72 ans, porte une tumeur à la partie interne de la cuisse droite. Début il y a 15 à 18 mois sur un nævus.

Ablation le 15 février 1890, par M. Heurtaux.

Examen histologique. — En examinant la préparation de la périphérie vers la profondeur on constate une hyperplasie notable de la couche cornée de l'épiderme. La zone des cellule à éléidine immédiatement en dehors présente des phénomènes d'irritation. Le corps muqueux de Malpighi se voit dans toute sa bauté, les cellules qui le compose sont irritées, leur noyau est apparent et on y distingue parfaitement la striation scalariforme du protoplasma. Les prolongements interpapillaires sont élargis, épaissis ; dans cette région on rencontre des formes qui représentent des globes épidermiques. On arrive alors dans la partie de la coupe véritablement néoplasique, on voit alors les cellules prendre une disposition lobulée très nette et offrir les caractères types des cellules épithéliales. Nombre de ces cellules sont fortement pigmentées, elles ont des formes variables le plus souvent aplaties et présentant un noyau volumineux La trame de cette tumeur est constituée de tissu conjonctif infiltré de nombreuses cellules embryonnaires. Dans cette même trame on rencontre çà et là des amas pigmentaires libres. On trouve également des vaisseaux légèrement hyperplasiés. Fait à noter, dans certaines parties du néoplasme, les cellules pathologiques infiltrent la trame avec

une certaine régularité, elles semblent étirées, allongées entre les faisceaux du tissu conjonctif et donnent à la préparation une apparence sarcomatoïde, mais par un examen attentif on voit facilement que c'est là un hasard. On peut donc porter le diagnostic d'épithélioma lobulé mélanique.

Observation XIII

Carcinome réticulé mélanique (Thèse Boissi, 1903)

Femme de 47 ans.

Entre le 20 mai 1890 dans le service de M. Chenantais. Porte à la région temporale droite une petite tumeur.

Début, il y a 2 ans et demi, un petit bouton noirâtre. Atteint actuellement le volume du pouce.

Soignée pendant un an par un rebouteur, puis par une bonne femme qui l'adresse à l'Hôtel-Dieu.

Opérée le 22 mai 1890.

Diagnostic histologique. — Sarcome fuso-cellulaire avec points mélaniques.

20 mai 1903. — Les points mélaniques contiennent de très grandes cellules. La pièce offre en nombre d'endroits l'aspect dit sarco-carcinome ou plutôt nævi-carcinome donné par les dermatologises. Il est évident, qu'en examinant ces points, il est difficile de donner la préférence au sarcome ou au carcinome, toutefois les points vraiment carcinomateux semblent prédominer.

Observation XIV

Carcinome mélanique (Thèse Boissi)

Enfant de 3 ans.

Présente un pettt point noir sur la joue gauche qui s'est accru peu à peu.

Application d'acide acétique.

Actuellement, volume d'un gros pois. Ablation par M. Heurtaux.

Examen histologique. — Carcinome réticulé, forme insolite intermédiaire entre l'épithéliome pavimenteux et le carcinome. Il y a cependant prédominence de vastes alvéoles remplies de grandes cellules dont quelqus-unes sont très fortement pigmentées.

Observation XV

Carcinome réticulé mélanique (Thèse Boissi)

Petite fille de 3 ans. Nævus pigmentaire de la région lombo-sacrée gauche. Début apparent il y a 15 mois.

Ablation faite par M. de Larabrie en 1891.

Récidive en mars 1903, dans les ganglions inguinaux du même côté. Opération le 25 mars.

Examen histologique.— Quand on examine la production pathologique, on voit qu'elle est formée de masses de cellules assez volumineuses qui présentent uu protoplasme granu

leux et un gros noyau avec nucléole brillant. Elles ont presque toutes une forme arrondie. Ces amas cellulaires sont portés par une trame conjonctive qui devient très apparente en certains points. Cette trame circonscrit des alvéoles de dimensions variables dans lesquels sont plongés des îlots cellulaires. Souvent, des travées principales partent des faisceaux conjonctifs beaucoup plus fins et déliés qui limitent des mailles de grandeurs différentes. Dans la partie qui avoisine la peau au niveau de la couche basale du corps muqueux les cellules pigmentées sont très abondantes; au-dessous de cette zone, on retrouve des infiltrations pigmentaires dont le dôme est la partie superficielle de la tumeur. Dans la partie profonde, il est plus difficile d'en rencontrer. La tumeur parait être un carcinome réticulé mélanique.

Observation XVI

Carcinome mélanique (Thèse Boissi)

Femme de 47 ans. Possède un nævus de la face.

A la suite d'égratinure, une tumeur se développe en 5 à 6 semaines. Opération le 29 janvier par M. Vignard.

Examen histologique. — Les éléments épithéliomateux sont noyés dans une masse de petites cellules: on peut admettre qu'il y a une infection secondaire. Autour de cette masse homogène, on observe des amas épithéliomateux typiques. A noter l'altération vitreuse du tissu conjonctif et la production du tissu élastique à la périphérie du néoplasme. Le type général semble être l'épithéliome lobulé.

Un nouvel examen montre qu'il y a des lobules sarco-

mateux ou sarcomatoïdes se prolongeant jusque sous l'épiderme et y formant des papilles dont certaines sont fortement pigmentées. Le pigment se trouve surtout dans le derme.

L'écorchure signalée a porté sur un nævus. On ne voit même pas d'autre explication plausible. Il s'agit donc d'une de ces tumeurs à type complexe qu'on observe sur les nævi et qui répondent au type : carcinome mélanique.

Observation XVII

PRESCOTT HERWETT, *Melanosis of the obium and of the grain.* (*The Lancet,* 1861, I, p. 264.)

Cinquante-neuf ans. Huit mois avant l'opération, tumeur développée à la face antérieure des grandes lèvres, sur une tache brune existant précédemment. La tumeur grossit, s'ulcère. Opération. Récidive deux mois après, mort après six mois, avec phénomènes cérébraux.

Observation XVIII

(MULLER, *Berlin. Klin. Wochenschr.* 1881),

33 ans. Tumeur noir bleu, comme une noix élastique, indolente, sur la grande lèvre droite, près du clitoris. Auparavant, production de la nature des nævi. Extirpation large, cicatrisation. Engorgement ganglionnaire aussitôt après l'opération; ils redeviennent ensuite normaux.

Examen histologique. — Mélano-carcinome.

BIBLIOGRAPHIE

Aeby. — Die Herkunft des Pigments in Epith. (Med. Centralblat, 1899).

Audry. — Le pigment cutané (Gaz. Hebd., 1894).

Auscher et Lapicque. — Archiv. Physiologie, 1896.

Alibert. — Monographie des Dermatoses, t. II, 1832, p. 729.

Amicis (De). — Il medico chirurgico (Napoli, 1875; le Sperimental March., 1876).

Boissi. — Thèse Bordeaux, 1903.

Brault. — Sur les pigments path. (Soc. Anat., 1895).

Bard. — Lyon Médical, 1885.

Boyer. — Traité mal. chir. et des opér. qui conviennent, p. 339.

Breschet. — Dictionnaire de Méd., t. XI.

Billroth. — Eintheil. Diagn. der Geschwulst, p. 37.

Bimsenstein. — Th. Paris, 1879.

Bauer. — Wirchow's Arch., 1895.

Carnot. — Th. Faculté Sciences. Paris, 1896.

Crepet. — Th. Nancy, 1890.

Chambord. — Ann. Dermat. et Syph., 1879-1883, p. 67.

Caspary. — Ueber den. ort der Bildung der Haut Pigmens, (Arch. f. Derm. und Syph., 1891).

Cornil et Ranvier. — Traité An. Path.

Cornil et Trasbot. — Mémoire Acad. Médecine, 1868.

Darier. — Prat Derm., t. III ; Soc. Derm., nov. 1901.

Dubreuilh. — Ann. Derm., 1894 ; 1895.

Delisle. — Th. Paris, 1899.

Duplay. — Diagnostic et pronostic des t. mél. (France Méd., 1876).

Delepine. — Journal of Physiol., vol. XXII.

Dubar et Carrière. — Echo Médical Nord, avril 1899.

Dencéville. — Hist. der Haut. Krank. de Unna, art. nævus (Monatschefte f. Prat. Derm., 1896, p. 119).

Delbanco. — Monatschefte f. pækt. Derm., 1896.

Dorson. — Th. Montpellier, 1900.

Dupraz. — Soc. Chir., 1898, p. 437.

Ebermann. — Tumeurs malignes (Deut. Zeit. f. Chir., XLIII, 1896).

Filaudeau. — Th. Paris, 1893.

Gilbert. — Tr. Médecine, t. II, p. 475.

Geoffroy-Saint-Hilaire. — Hist. gén. et part. des anomalies, 1832.

Guibout. — D. et Trad. mal. cut., 1885.

Geber. — Iahresbericht für Derm. Med. Syph., 1874 ; über eine sellene forme nævus der æntorem, t. IV, 1895.

Gebel. — Uber angiome und ihren zusomenh, mit carcinomen. (Munch. Woch., janvier 1903).

Gaillard. — Ann. Dermat et Syph., 1880, n° 3.

Green. — Monatschefte, 1896.

Grau et Lebert. — Bull. Soc. Anat., 1852.

Hugues. — Th. Paris 1890.

Halopeau. — Progrès Médical, 1891, p, 17.

Heurtaux. — Dict. Jaccoud, art. Melanose.

Joffray. — Bull. Soc. Méd. Hôpitaux, 1885.

Jaboulay. — Semaine Médicale, n° 36, 1902.

Kromayer. — Zieglers Beitraege, XXII, 1897, p. 412.

Karg. — Studien über Transplant. Haut. (A. f. An. und Phys., 1888).

Lebert. — Traité mal. cut., p. 158.

Laeb. — Ueber den Einfluss Licht. (Pfluger's Arch., 1888).

Long. — Deut. med. Woch, mais 1899.

Laboulbène. — Th. Paris, 1854.

Lawrene. — Deut Klin,, 1860.

Lapicque. — Th. Sciences, Paris 1897.

Merkel et Bonnet. — Egbniss der Anat., 1896.

Monod. — Etude sur l'angome simple (Thèse 1875).

Malherbe. — Recherche sur le sarcome (Gaz. Hôp. Nantes, 1899, p. 130 ; 1900, p. 321, 358, 369).

Mertschnig. — Hist. Studien über Pigment. (Virchow's Arch., 1890).

Novris. — Edinburgh med. and surg. Journ., 1820, p. 560.

Nepveu. — Gaz. méd., Paris, 1872.

Pamard. — Rev. méd. et chir., 1852.

Plenk. — Doctrina de morbis cutaneis, 1876, p. 35.

PICOT. — Processus morbides, 1874.

PIOLET. — Gaz. des Hôpitaux, 4 juillet 1902, p. 821.

POST. — Virchow's Arch., CXXX.

POUCHET. — Soc. Biol., t. IV, 1880, p. 97 ; Gaz. hebd. M. Paris, n° 44.

RENAUL. — Th. Paris, 1892.

RAYMOND. — Du cancer de la peau consécutif à un nævus (Journ. de méd. de Paris, 6 déc. 1903).

RIST. — Prat. Dermat., t. III.

ROBIN. — Dict. Encycl. Soc. Méd., t. VI, 1872.

RECKLINGHAUSEN. — Ueber der muit. fibr. der Haut., 1882.

RESPIGHI. — Giornl. ital. delle mal. ven., 1895.

RINDFLEISCH. — Tr. An. path.

SCHILLING. — Dist. inaug Wurzbourg, 1821, p. 34.

SERGENT. — Arch. génér. méd., 1902, p. 140.

SICHEL. — Iconographie opht., 1852-1859.

SUBERT. — Th. Paris, 1899.

SAINZY ROMILLO. — Th. Paris, 1899.

TARANTINO. — Cancro ed angionis ed cutanei (Polyclinicio, 6 juin 1903).

TSCHLENOW. — Med. Obozr., 1903, p. 263.

THOMPSON. — Lancet. London, 1842, p. 573-575.

TAILHEFER. — Journ. Mal. Cutan., 1897.

UNNA. — Berl. Klin. Woch., janv. 1893 ; Histopath. der Fautkrand., 1894. Zur epith., Wirchow's arch., 1896 ; N. und nævo carcinome., Berl. Woch., 1895. Die epith. natur. der nœvuszell., Deut. meditz. Zeit. 1897.

VAZEILLE. — Th. Paris, 1879.

VARIOT. — Arch. phys. norm. et path., t. X, p. 225, 1887 ; Recherche sur les nævi (Soc. Anthr., 1889).

VIRCHOW. — Tr. des tumeurs, t. IV.

ZIEGLEN. — Gaz. méd., Paris, 1892.

WARDROP. — Edimbourg, 1809.

WHITE. — Encycl. intern. Chir., t. II. p. 74.

WYETH. — Encyc. int. Chir., p. 474.

WOORONICHIN. — In Revue Sciences méd., p. 194, 1878.

TABLE DES MATIÈRES

Vu et approuvé :
Montpellier, le 13 juillet 1904.
Le Doyen,
MAIRET.

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 13 juillet 1904.
Le Recteur,
A. BENOIST.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçu de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime, si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque!
